

51

Int. Cl. 3:

C 07 D 493/08

A 61 K 31/37

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 31 233 A 1

119

11

# Offenlegungsschrift 29 31 233

21

Aktenzeichen:

P 29 31 233.2

22

Anmeldetag:

1. 8. 79

23

Offenlegungstag:

19. 2. 81

31

Unionspriorität:

22 33 31

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Furocumarinen

71

Anmelder:

Reisch, Johannes, Prof. Dr.Dr.; Mester, Jüliu, Dr.; 4400 Münster

72

Erfinder:

Nichtnennung beantragt

## Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung von Furocumarinen, insbesondere Psoralen und 8-Methoxypsoralen, dadurch gekennzeichnet, dass 7-Hydroxycumarinderivate mit 4-Chlor-1,3-dioxolan-2-on kondensiert wird.

2.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensation der 7-Hydroxycumarinderivate und des 4-Chlor-1,3-dioxolan-2-on bei einer Temperatur von 100 bis 200° C, vorzugsweise bei 150 bis 165° C in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durchgeführt wird.

-1-

Verfahren zur Herstellung von Furocumarinen.

-----

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Furocumarinen.

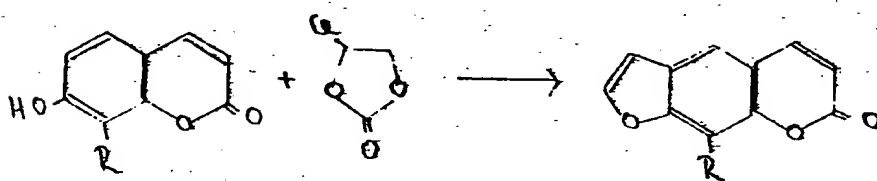
Furocumarine sind als Pflanzeninhaltsstoffe weit verbreitet und treten besonders häufig in Arten der Familien Rutaceae und Daucaceae sowie sporadisch in der Ordnung Leguminosae und der Familien Moraceae und Meliaceae auf. Die Furocumarine haben die Fähigkeit, in Nucleinsäuren zu interkalieren und unter Lichteinfluß mit deren Pyrimidinbasen Cycloadditionsprodukte zu bilden. Aufgrund dieser Fähigkeit haben sie in der letzten Zeit als Photochemotherapeutika in der Behandlung diverser Hautkrankheiten wie beispielsweise Psoriasis Bedeutung erlangt, und zwar insbesondere die Verbindungen Psoralen und Xanthotoxin (8-Methoxypsoralen).

Zum Aufbau des linear annelierten Furocumaringerüsts sind eine Anzahl Synthesewege bekannt, die ausnahmslos über mehrere Stufen mit zum Teil sensiblen Zwischenprodukten verlaufen. Die bisher ergiebigste Synthese des Angelicins ist von R. Royer, L. René, J.P. Buisson, P. Demerman u. D. Averbek, Eur. J. Med. Chem. 12, 213 (1978) beschrieben worden und verläuft über 11 Stufen

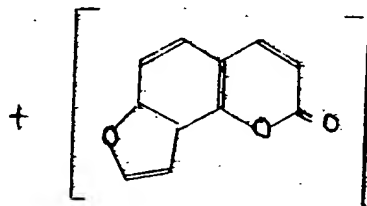
mit einer Gesamtausbeute von 10%, während die früher beschriebenen Methoden nur Gesamtausbeuten von unter 1%, bezogen auf das Ausgangsmaterial Umbelliferon erreichten.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung von Furocumarinen zu entwickeln.

Zur Lösung der Aufgabe wird ein Verfahren zur Herstellung von Cumarinen, insbesondere Psoralen und Xanthotoxin, vorgeschlagen, bei dem das entsprechende einfache Cumarinderivat mit 4-Chlor-1,3-dioxolan-2-on umgesetzt und das gegebenenfalls erhaltene Gemisch von linear und angular annelierten Furocumarinen aufgetrennt wird. Die Reaktion entspricht folgender allgemeinen Gleichung:



R = H oder OMe



falls R = H

130008/0311

- 2 -  
- 4 -

Das erfindungsgemässe Verfahren führt zu ein r  
Gesamtausbeute von 30 - 40%. Diese hohen Ausbeuten  
waren bisher mit keinem bekannten Verfahren erreichbar.

Die Kondensation von beispielsweise Umbelliferon  
mit 4-Chlor-1,3-dioxolan-2-on findet zweckmässigerweise  
bei einer Temperatur von 100 - 200° C, vorzugsweise  
150 bis 165° C in einem inerten oder ohne Lösungs-  
mittel statt. Die Kondensationsreaktion ergibt  
zwei Produkte, das gewünschte Psoralen und Angelicin  
in einem Verhältnis von ca. 3 : 4;; diese werden in  
bekannter Weise getrennt.

Die Erfindung wird im folgenden anhand eines  
Beispiels näher erläutert:

#### Beispiel

162,4 g (1 mol) Umbelliferon und 122,5 g (1 mol)  
4-Chlor-1,3-dioxolan-2-on werden in einem inerten  
Lösungsmittel bei einer Temperatur von 150 - 165° C  
miteinander umgesetzt. Das entstehende Reaktionsgemisch  
wird in an sich bekannter Weise chromatographisch  
getrennt.

Die Ausbeute einer Psoralen betrug 27,9 g (15%) Fp. 162° C,  
diejenige an Angelicin 37,2 g (20%) Fp 138 C.

130008/0311

ORIGINAL INSPECTED